



预测模型神机妙算 对干细胞移植后疾病可“未卜先知”

◎本报记者 代小佩

急性移植宿主病(aGVHD),是患者接受造血干细胞移植后可能发生的一种急性并发症,要迈过这道槛,关键在预防。

而守好“预防”这个关口,基于大数据的预测模型大有可为。近日,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)信息与资源中心首席技术专家陈俊仁、干细胞移植中心主任姜尔烈和儿童血液病诊疗中心主任竺晓凡团队联合在计算科学顶尖期刊《自然·计算科学》在线发表了一项研究成果,该研究基于成人和儿童移植患者队列的临床数据进行数学建模,他们提出的模型,将有助于临床医生预测患者在接受移植手术后发生aGVHD的概率。

不是我们所希望看到的。”陈俊仁表示。业内人士公认的一点是,要降低aGVHD的发生概率,重在预防。“如果我们能提前预测重度aGVHD的发生,那么就能只对重度aGVHD患者给予较强的免疫抑制。”陈俊仁说。长期以来,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)的医生一直想要解决患者移植后重度aGVHD防治的实际临床问题。为了解决该问题,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)的信息与资源中心、干细胞移植中心、儿科团队,以及医渡云(北京)技术有限公司的数据科学团队组成了项目研究团队。研究团队协同梳理了长达10年的移植案例记录,并最终形成了一个名为“aGOAT”的数据集。

梳理10年移植案例记录制成数据集

造血干细胞移植是治疗急性白血病、骨髓衰竭性疾病等血液疾病的最终手段之一。有些造血干细胞移植患者可能出现aGVHD,主要表现为皮疹、腹泻、胆红素升高等症状。

aGVHD是造血干细胞移植后100天内可能发生的重大并发症,其发生时供者的免疫细胞会对患者的肝胆、肠道以及皮肤进行攻击。这种并发症的发生率为30%—45%,综合国内外的统计数据,重度aGVHD的短期死亡率可能高达30%。

“理论上,在干细胞移植后加强免疫抑制可以降低重度aGVHD的发生风险。但是,免疫抑制本身也是一个风险因素;如果我们给所有造血干细胞移植患者都加强免疫抑制,那么患者的整体感染发生率就会提高,死亡率随之也会提高,而这并

文献报道的最佳水平。”陈俊仁介绍,研究团队建立的模型预测效果显著优于MAGIC评分、Ann Arbor评分、基于围移植特征的静态模型和XG-Boost动态模型。

这一成绩的取得离不开中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)信息化的发展。陈俊仁解释称:“daGOAT模型使用了大量的动态参数,而且这些数据来自不同的检测科室。运算daGOAT模型基本上不可能依靠手工输入数据,必须让模型和医院信息系统无缝衔接。因此,我们认为医学人工智能要进一步发展离不开医院信息化的不断升级。”

多学科的跨领域合作也是daGOAT模型得以建立并发挥作用的必要条件。“此次研究得益于全方位跨领域的协同整合,包括数学建模、数据库统整、生物统计、实验室技术以及临床医学。”陈俊仁说。研究论文第一作者、中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)信息与资源中心助理研究员刘雪鸥介绍,在模型的实际应用中,他们会每天更新移植患者的实验室检验数据,根据模型预测患者是高危还是低危aGVHD,再预防性给药,以期在不提高感染率的情况下降低重度aGVHD的发生风险。目前,研究团队正在加紧筹备这项工作。

“这项研究对事前预警提示临床干预、降低不良事件发生率进行了初步探索。”陈俊仁表示。

整合涵盖200多个变量的动态指标

在获取数据集之后,研究团队进行了数据建模,将模型命名为“daGOAT”,该模型纳入了584名成人患者、45名儿童患者的数据,其中16%的成人患者和24%的儿童患者在100天内发生了重度aGVHD。

陈俊仁介绍:“我们发现,从来没有研究者系统地整合造血干细胞移植患者在移植后的所有动态指标”。而研究团队提出的daGOAT模型整合了多维度时间序列数据计算重度aGVHD的风险。

造血干细胞移植患者在移植后动态指标涵盖200多个变量,包括生命体征、血液细胞计数、血液生化指标、血清免疫因子、血液免疫细胞分型等。由于涉及到的参数多,而且不是每天持续检测,存在较多数据的缺失,即血液病患者临床数据“多参数、小样本”的问题。面对这一问题,很多统计方法以及机器学习方法都束手无策。

“而我们提出的daGOAT模型可以解决这一问题,并且在成人和儿童两群患者的交叉验证AUROC都达到0.78以上(满分为1),远超出去

杀死肿瘤“种子”的靶点被发现 未来胰腺癌细胞或难再“春风吹又生”

◎本报记者 陈曦

近年来,随着多种新型肿瘤防治手段及药物成功应用于临床,许多以前无药可治的癌症不再是绝症。但“癌中之王”胰腺癌近20年来的临床治疗进展缓慢,确诊后的五年生存率仍仅约10%。

日前,国家恶性肿瘤临床医学研究中心执行主任、天津市肿瘤医院院长郝继辉教授团队首次发现,乏氧微环境下抑癌基因E3E3表达显著受到抑制,阐明了目前胰腺癌化疗耐药的重要分子机制,为后续筛选针对该靶点的药物指明了方向,该研究成果近日发表于国际学术期刊《消化道》(Gut)上。

找到让癌症“刹车”的关键靶点

据介绍,胰腺癌是一种起源于胰腺导管上皮的消化系统恶性肿瘤,其发病率与病死率逐年攀升,预计到2030年其病死率将升至肿瘤死因的第二位,形势十分严峻。

胰腺癌病死率之所以居高不下,主要源于现有的治疗手段对胰腺癌“束手无策”。胰腺癌是一种高度纤维化的“硬癌”,在肿瘤内部形成的重度乏氧微环境和免疫抑制微环境,激活了复杂的癌分子调控网络,从而导致胰腺癌对目前的靶向治疗、免疫治疗等新型疗法及药物极度耐受,因此胰腺癌大多数临床试验均告失败,治疗陷入困境。

郝继辉教授团队针对胰腺癌特征性的乏氧和免疫抑制微环境开展了一系列深入探索,其中包括对乏氧微环境下,胰腺癌肿瘤干细胞以及肿瘤间质与实质相互作用的研究。

胰腺癌肿瘤干细胞就像是肿瘤的“种子”,是造成肿瘤发生、复发和转移的根源。胰腺癌肿瘤微环境中的肿瘤相关成纤维细胞与肿瘤干细胞之间存在复杂的相互作用,可以维持肿瘤干细胞的活跃及自我更新能力;同时,胰腺癌肿瘤干细胞能够重塑肿瘤间质微环境。因此肿瘤微环境对肿瘤干细胞的影响,肿瘤干细胞对微环境的塑造作用是胰腺癌研究领域的热点问题。

郝继辉教授团队通过对胰腺癌组织的高通量测序分析,首次发现乏氧微环境下抑癌基因E3E3表达受到显著抑制,其对胰腺癌肿瘤干细胞的经典转录因子Nanog、Oct4、Sox2和Sox9的转录抑制作用遭到了破坏,从而促进胰腺癌细胞的干性能力,进而诱导胰腺癌的化疗耐药。

郝继辉解释:“抑癌基因E3E3可以通过抑制维持肿瘤干细胞干性必须蛋白的转录,在肿瘤恶性转化过程中起到‘刹车’的作用。但是肿瘤非常聪明,会把抑癌基因的表达下调,使得‘刹车’机制失灵,肿瘤细胞就可以向恶性表型‘狂奔’。”

同时,胰腺癌肿瘤干细胞的状态很特殊,上面有很多分子泵,当化疗药物进入肿瘤干细胞后,就被这些分子泵泵出来。胰腺癌肿瘤干细胞本身对化疗药物并不敏感,对一般的化疗药物都不响应,因此化疗药物很难杀死这些肿瘤“种子”。化疗过



抑癌基因E3E3可以通过抑制维持肿瘤干细胞干性必须蛋白的转录,在肿瘤恶性转化过程中起到“刹车”的作用。但是肿瘤非常聪明,会把抑癌基因的表达下调,使得“刹车”机制失灵,肿瘤细胞就可以向恶性表型“狂奔”。

郝继辉

国家恶性肿瘤临床医学研究中心执行主任、天津市肿瘤医院院长

后,虽然肿瘤细胞都被杀死了,但是由于“种子”依然存在,因此很容易“春风吹又生”,胰腺癌复发后的肿瘤就会对化疗药物产生耐药性。

筛选诱导E3E3表达药物

团队进一步研究显示,肿瘤E3E3低表达可影

的时候就提前预测他是不是在接下来几秒钟将要站起来。

为此,研究团队从美国加州大学获得了一个智能手机数据集后专门测试了一下,他们发现daGOAT模型在这个应用场景的预测效果也比随机森林、XGBoost等机器学习模型的预测效果好。

“虽然我们对自身的定位还是坚守血液病的数据科学研究与工具开发,但偶尔偏离主题做一些异想天开的研究,其实也挺好。”陈俊仁说。

谈及该模型的不足之处,陈俊仁指出,该研究纳入的数据仅限于中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)一家血液中心的数据,daGOAT模型还有待完善。下一步,研究团队将开展daGOAT模型的前瞻性临床研究。

响经典膜受体CXCR4的表达,进而使胰腺癌细胞易受到肿瘤相关成纤维细胞的刺激,导致肿瘤干性表型增强。因此,胰腺癌E3E3低表达可诱导胰腺癌干性表型及微环境重塑,且使得胰腺癌对间质刺激的敏感性增加,间质与实质交互作用形成正反馈调节,加速胰腺癌恶性演进过程。研究团队认为,上调E3E3表达或许能成为胰腺癌治疗的突破点。

郝继辉解释,消灭肿瘤“种子”,就要把肿瘤“种子”连根拔除,E3E3就是这样一个有效的治疗靶点,升高E3E3的表达可将肿瘤的抑癌机制找回来。直接破坏肿瘤“种子”,胰腺癌也就不容易复发了。

为了进一步开发针对E3E3靶点的临床转化价值,郝继辉教授团队对临床药物库的190余种“老药”进行筛选,发现罗格列酮可有效诱导胰腺癌抑癌基因E3E3的表达,从而抑制胰腺癌细胞干性。

为了更好地评估罗格列酮的临床治疗价值,郝继辉教授团队利用经典的胰腺癌自发成瘤小鼠模型评估罗格列酮和吉西他滨的联合治疗效果。体内实验结果显示,二者联合治疗可使荷瘤小鼠生存明显获益,联合治疗效果显著优于吉西他滨单药治疗。

“胰腺癌的发病机制是复杂多变的,我们的工作仅是推进了胰腺癌认知的一小步。”郝继辉说,胰腺癌的研究需要更多肿瘤专家的长期付出,仍然任重道远。

医线传真

以代谢网络模拟方法 揭示健康老化的代谢特征

科技日报讯(记者赵汉斌)人口老龄化是我国及全球许多国家面临的日益紧迫的问题。近日,科技日报记者从中国科学院昆明动物研究所获悉,该所研究人员利用新型代谢网络分析方法,发现脂氧化代谢功能增强是百岁老人健康老化的重要代谢特征。相关成果发表在衰老研究领域国际知名期刊《衰老细胞》上。

据悉,作为健康衰老天然模型的百岁老人,其寿命不但远长于普通人群,而且其还能延缓甚至规避与衰老相关的重大疾病的困扰。“因此,以百岁老人作为研究对象,揭示其延缓和规避重大老年疾病的保护机制,将可能为老年疾病的早期防治、改善老年人群健康提供全新的视角和策略。”中国科学院昆明动物研究所人类进化与疾病基因组学课题组李功华博士介绍,虽然代谢控制在调控生物体衰老进程及健康寿命方面发挥着至关重要的作用,但此前人们并不清楚百岁老人中是否存在促进健康老化的关键代谢特征。

人体代谢是一个复杂的网络,包含数千个代谢反应和数千个代谢物,如何系统研究此网络并从中甄别关键代谢特征,是个难题。为解决这一难题,李功华等人开发了一个全新的代谢网络模拟方法,对整个个体代谢网络进行分析,并发现了长寿、疾病等复杂表型对应的关键代谢通路和关键代谢物。与现有方法相比,该代谢网络模拟方法的准确性具有质的提升。

通过此方法,研究人员系统重建并分析比较了我国百岁老人及年轻对照组的代谢网络,发现脂肪酸氧化增强是百岁老人最显著的代谢特征。通过测定同一批长寿及对照样本的血清代谢组数据,结果表明百岁老人血清中脂类物质总体水平较年轻对照组显著降低,进一步支持百岁老人脂代谢增强的结论。

耐药基因风险评估框架 助医生选择更有效抗生素治病

◎洪恒飞 姜程科 陈曼姣 本报记者 江耘

抗生素是当前最重要的临床应用药物之一,具有消灭细菌、控制感染的作用。由于存在抗生素滥用现象,细菌的耐药性增强,甚至出现“超级细菌”,这导致耐药细菌感染而死亡的病例增多,越来越多的人抗拒使用抗生素。

近日,科技日报记者从浙江工业大学获悉,该校环境学院钱海丰教授团队通过分析土壤、水体、城市建筑以及人体等全球四大主要生境的4572个样本中耐药基因的分布情况,建立了抗生素耐药基因风险评估新框架,并给出了详细的耐药基因风险值清单,强调不同的耐药基因风险也有差异。该团队对高风险值的耐药基因制定了快速检测手段、监管机制,可有效减少抗生素耐药及“超级细菌”的出现。相关研究成果近日发表于《自然·通讯》杂志上。

多维度评估耐药基因

“过去大家只知道耐药基因对人类健康有影响,但不清楚它到底有何风险,又有多大风险,大部分人只是简单地认为耐药基因越多,风险就越高。”钱海丰解释道,目前主流的抗生素耐药基因健康风险评估局限于单一丰度检测上,缺乏系统的风险评估体系或框架。

“除了耐药基因的丰度,移动性与宿主致病性也是评估抗生素耐药基因对人类健康影响的两大重要指标。”钱海丰解释道,简单来说,若某一耐药基因具备从一个微生物中转移到另一微生物中的能力,且转移到了致病菌体内,那么这一耐药基因就有很高的人类健康风险。

基于抗生素耐药基因的移动性和宿主致病性,该团队从公开数据库中获取了近3万个细菌基因组,定量分析了每个耐药基因的这两大属性。综合多维度的评估指标,并结合抗生素的临床使用数据,该团队建立了评估抗生素耐药基因引发人类健康风险的新框架,并给出了各个耐药基因的风险值清单。

据介绍,这一新框架给出了详细的包含每个耐药基因风险值的清单,可为开发设计相应的检测手段、监管机制与治疗方案提供极大便利。此外,以该清单为依据建立的耐药基因监管名录,还可指导相应政策、指南的制定。

判断耐药基因风险等级

钱海丰介绍,团队以较为全球化的视野判断了耐药基因的风险等级,通过评估不同抗生素耐药基因对人类健康的风险,该框架已具备检测人体内潜在耐药基因的能力。有了这个评估方法当患者细菌感染时,医生就可有针对性地筛选出更有效的抗生素对细菌感染患者进行治疗,提供个性化的用药方案。

“我们的研究结果表明,近25%的耐药基因具有人类健康风险,尤其是能同时耐受青霉素、四环素、沙星类等多种抗生素的基因。”钱海丰直言,团队的这个评估方法强调耐药基因风险亦有差异,风险管控中应分门别类、区别对待。

“数据的部分缺失和样本的不完整性无可避免,因此我们无法准确预测全球各个环境中耐药基因的风险。希望能够构建一个系统全面的监控网络,实现全球样本的完善监管和公开数据的充分共享。”钱海丰表示,当前耐药基因人类健康风险评估只是揭示了潜在的可能性,将来还需要对基因表达水平进行监测,在转录组信息数据的指导下,更进一步精细化预测其风险值。